

На правах рукописи

Шидловская Ольга Александровна

**Тактика лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой
активностью во сне**

14.01.11- нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2019 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Белоусова Елена Дмитриевна

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, доцент

Милованова Ольга Андреевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра неврологии детского возраста педиатрического факультета, профессор

доктор медицинских наук, профессор

Власов Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования. «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____20__ года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (сокр. CSWS от англ. Continuous spike and wave activity in sleep) - группа возраст-зависимых эпилепсий, характеризующихся резкой активацией эпилептиформных разрядов во сне, различными типами эпилептических приступов и нейрокогнитивным регрессом. Они составляют около 0,5% всех форм эпилепсии у детей, однако вносят существенный вклад в общий уровень детской инвалидизации. Следует учитывать, что когнитивный и поведенческий дефицит при данной патологии обусловлен не эпилептическими приступами, а существованием продолженной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [Panayiotopoulos С.Р., 2010]. Целью лечения таких пациентов является как можно более раннее и быстрое снижение индекса эпилептиформной активности для коррекции когнитивных и поведенческих нарушений. Настоящее исследование направлено на разработку и внедрение ранее не применявшегося метода дифференцированной гормональной терапии с использованием метилпреднизолона, которая позволит избавить пациентов от эпилептических приступов, улучшить когнитивные функции и достигнуть уменьшения выраженности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ. Все выше перечисленное уменьшает степень неврологической инвалидизации детского населения.

Степень разработанности темы исследования

На настоящий момент не существует ни одного завершеного рандомизированного сравнительного исследования эффективности различных антиэпилептических препаратов (АЭП) и кортикостероидов при эпилепсиях с CSWS. На основании крупного ретроспективного мета-анализа известно лишь, что антиэпилептическая терапия в большей части случаев не эффективна. При этом использование гормонов дает возможность остановить процесс нейрокогнитивного регресса и избавить от приступов 70 - 80 % пациентов [van den Munckhof В., 2015]. Отсутствие стандартов выбора препарата, его доз, длительности лечения, контроля

эффективности и переносимости является основной преградой для внедрения данного передового метода повсеместно.

Цель исследования - разработать тактику дифференцированной терапии метилпреднизолоном синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне

Задачи исследования

1. Оценить эффективность применения антиэпилептической терапии для эпилептических синдромов с CSWS.

2. Разработать алгоритм назначения антиэпилептической и дифференцированной гормональной терапии синдромов с CSWS.

3. Провести анализ эффективности и безопасности дифференцированной гормональной терапии метилпреднизолоном.

4. Оценить степень восстановления моторных и психоречевых функций при применении метилпреднизолона у детей с эпилепсией с CSWS.

5. Определить частоту рецидивирования приступов после применения гормональной терапии.

6. Разработать тактику наблюдения пациентов с эпилептическими синдромами с CSWS.

Научная новизна

Впервые в мире предложена дифференцированная тактика лечения эпилептических синдромов с CSWS с применением метилпреднизолона.

Впервые в отечественной практике описана сравнительная эффективность и переносимость двух схем применения метилпреднизолона.

Впервые в мире описана эффективность применения перампанела в лечении эпилептических синдромов с CSWS.

Впервые описано сочетание нейродегенеративных заболеваний (туберозный склероз, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа), а также прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна с CSWS.

Теоретическая и практическая значимость

1. У детей старше 2-х лет с задержкой и/или регрессом психоречевого развития и эпилептиформной активностью, выявленной на рутинной электроэнцефалографии необходимо проведение видео-ЭЭГ мониторинга сна с подсчетом спайк-волнового индекса.

2. Определена оптимальная комбинация противосудорожных препаратов у пациентов с эпилепсией и CSWS, но без регресса развития – это сочетание вальпроата с этосуксимидом. При недостаточном эффекте возможно подключение бензодиазепинов.

3. Разработан и внедрен в практику безопасный, клинически и экономически более эффективный, нежели ранее существующие, метод лечения фармакорезистентных синдромов с CSWS с применением дифференцированной терапии метилпреднизолоном.

4. Разработана тактика диспансерного наблюдения и дальнейшего ведения пациентов, получивших гормональную терапию.

Методология и методы исследования

Тип исследования - ретроспективно-проспективное, открытое, наблюдательное, контролируемое, когортное. Во всех случаях проводилось клиничко-неврологическое обследование: сбор анамнеза, генеалогический анализ, оценка фенотипических особенностей, соматического и неврологического статуса. Инструментальные исследования включали: магнитно-резонансную томографию на магнитном томографе Philips Intera напряженностью магнитного поля 1,5 Т в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1- и T2-взвешенного изображения и FLAIR со стандартным шагом сканирования. Спайк-волновой индекс эпилептиформной активности был посчитан по результатам видео - ЭЭГ мониторинга дневного или ночного сна (не менее 4-х часов) на электроэнцефалографе Nicolet EEG (Nicolet Biomedical). Отдельным пациентам по показаниям проводилась ДНК диагностика (кариотипирование, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование генов, ответственных за наследственные эпилепсии). Пациенты проспективной группы проходили динамическое

обследование: электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек до начала терапии и контроль через 6 месяцев после начала терапии, денситометрию через 6 месяцев после начала терапии. Тестирование уровня развития осуществлялось до лечения и через 6 месяцев после с применением методики Developmental Profile 3 (DP3). Она представляет собой интервью с одним из родителей пациента и рассчитана для детей в возрасте от 0 до 12 лет. Тестирование позволяет получить сведения об уровне развития по 5 шкалам (двигательные навыки, коммуникативные навыки, социально - эмоциональное поведение, когнитивные и адаптивные способности), а также включает суммарную оценку, характеризующую общий уровень развития. Критерии оценки: >130 - развитие на много выше среднего, 116 - 130 выше среднего, 85 – 115 - средний уровень развития, 70 - 84 - ниже среднего, <70 - задержка развития. Объем финансовых затрат на одного пациента, пролеченного только АЭП, рассчитан с использованием сведений о "Структуре затрат на антиэпилептическую терапию по данным центра для детей, больных эпилепсией" [Шагрова Е.В., 2012]. Стоимость предложенного варианта терапии метилпреднизолоном в сочетании с антиэпилептическими препаратами была рассчитана в протоколе клинической апробации № 35-4 от 31.08.2015г МЗ РФ «Метод лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием пульсовой гормональной терапии».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ "Statistica 10.0".

Характеристика обследованных пациентов. В исследование было включено 163 ребенка, среди них 75 девочек и 88 мальчиков.

Критерии включения:

- Возраст от 2 до 12 лет.
- Наличие эпилептических приступов и/или регресса нейрокогнитивного развития.
- Продолженная спайк-волновая активность во сне с индексом $\geq 50\%$.
- Отсутствие эффекта от применявшихся ранее АЭП.

Критерии исключения:

- Возраст младше 2 лет и старше 12 лет.
- Отсутствие ЭЭГ-сна и отсутствие данных об уровне индекса продолженной спайк-волновой активности.
- Низкий уровень комплаентности (только в проспективной группе).
- Тяжелое состояние по соматическому статусу или наличие противопоказаний к назначению метилпреднизолона (пациенты с бульбарными нарушениями с высоким риском развития аспирационной пневмонии).

Большая часть пациентов исследования наблюдались с диагнозом эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне – 143 (88%) человека. Синдром Ландау-Клеффнера был диагностирован только у 6 (4%), атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии детского возраста - у 14 (8%). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов (n=163).

Характеристика	Число пациентов	% пациентов
<i>Распределение пациентов по стадиям заболевания</i>		
1. Стадия покоя	0	0
2. Продромальная стадия	27	17
3. Острая стадия	126	77
4. Резидуальная стадия	10	6
<i>Данные МРТ исследования головного мозга</i>		
Структурные нарушения головного мозга	110	68
Отсутствие патологии	53	33
<i>Наиболее часто выявляемые неврологические нарушения</i>		
Спастический гемипарез	18	11
Спастический тетрапарез	57	35
Дизартрия	99	61
Атаксия	47	29
Отсутствие неврологических нарушений	7	4

Таблица 1- продолжение.

Характеристика	Число пациентов	% пациентов
<i>Характеристика когнитивного развития</i>		
Нормальное развитие	23	14
Задержка развития	57	35
Когнитивный регресс (в том числе на фоне изначальной задержки развития)	83	51
<i>Тип эпилептических приступов</i>		
Фокальный с переходом в билатеральный тонико-клонический	48	30
Фокальный моторный клонический	39	24
Абсансы	24	15
Фокальный моторный миоклонический	22	14
Фокальный моторный с автоматизмами	14	9
Генерализованный атонический	14	9
Фокальный моторный тонический	12	7
Фокальный моторный атонический	10	6
Неклассифицированный	2	1
Эпилептический статус	24	15

Пациенты, получавшие гормональную терапию были разделены на две основные группы: ретроспективную - 72 человека и проспективную - 43.

В ретроспективной группе была проведена сравнительная оценка эффективности двух вариантов назначения метилпреднизолона на идентичных по клинико-возрастным характеристикам выборках - рисунок 1.



Рисунок 1. Схема назначения метилпреднизолона.

Часть пациентов (32 человека) получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозах 25-30 мг/кг/сут. в/в капельно длительностью 5 дней, с повторением

подобных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Другая группа (40 пациентов) однократно получили пульс-терапию с дальнейшим назначением таблетированного метилпреднизолона, начиная с дозы 1,5 мг/кг/сут. с постепенным уменьшением на протяжении 6 месяцев до полной отмены

На основании результатов ретроспективной оценки эффективности и переносимости различных схем гормональной терапии, для пациентов проспективной группы был разработан дифференцированный подход в назначении метилпреднизолона в зависимости от тяжести состояния и стадии заболевания. Пульсовая гормональная терапия назначалась пациентам без грубого регресса когнитивных и речевых функций (2 стадия заболевания), а пульсовая гормональная терапия в сочетании с пероральным приемом препарата – пациентам с очевидным регрессом психоречевого или моторного развития и изменениями поведения (3 стадия заболевания).

Все пациенты продолжали прием АЭП-терапии, назначенной до включения в исследование. После окончания лечения кортикостероидами наблюдение продолжалось в течении минимум 6 месяцев.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эффективность применяемой на настоящий момент антиэпилептической терапии в отношении снижения частоты приступов не превышает - 48%, в отношении частоты снижения спайк-волнового индекса – 33%.

2. Пациентам с эпилептическими синдромами с CSWS показана дифференцированная гормональная терапия метилпреднизолоном: при отсутствии регресса развития (на 2 стадии заболевания) использование повторных пятидневных курсов пульс-терапии дозами 25-30 мг/кг/сут. 1 раз в месяц на протяжении не менее 6 месяцев; при наличии регресса развития (на 3 стадии заболевания) использование однократного пятидневного курса пульс-терапии дозами 25-30 мг/кг/сут., после которого назначается пероральный прием метилпреднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут. со снижением дозы и общей длительностью курса не менее 6 месяцев.

3. Дифференцированная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, ее эффективность в отношении подавления эпилептических приступов оставляет 87%, в отношении снижения индекса эпилептиформной активности - 63%, в отношении улучшения нейрокогнитивного развития - 79%.

4. Гормональная терапия статистически значимо не влияет на повышение частоты развития побочных эффектов по сравнению с АЭП терапией у пациентов с эпилепсией и CSWS: 51% против 36% ($p= 0,141$), соответственно. Большинство побочных эффектов имеют легкую или среднюю степень тяжести и не являются поводом для отмены лечения.

5. Применение гормональной терапии метилпреднизолоном связано с относительно низкой частотой рецидивирования через год от начала лечения – в 14% случаев.

Апробация результатов

Основные положения диссертации изложены на V Юбилейном Балтийском конгрессе по детской неврологии 2015 г., на XXIII Российском Национальном Конгрессе "Человек и лекарство" в 2016 г., на XVI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» в 2017г., на Научно-практическом сообществе эпилептологов России в 2018г., на VIII Международном Форуме "Эпилепсия и пароксизмальные состояния" в в 2017г., на XIII Европейском конгрессе по эпилептологии в г. Вена в 2018г., на конференции "Инновации в эпилептологии IX+" в 2018г. На XVII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 2018 году работа награждена премией В.М. Таболина за научные достижения в области педиатрии.

Диссертация апробирована на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. кафедрой проф. д.м.н. Заваденко Н.Н. (протокол №5 от 29.01.2019г.).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Этиологии синдромов с CSWS

Этиология синдромов с CSWS была уточнена у 109 из 163 пациентов (67%). Главный этиологический фактор - гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы в перинатальном периоде - 39%, далее по частоте располагаются пороки развития коры головного мозга - 10%, окклюзионная гидроцефалия после вентрикулоперитонеального шунтирования - 6%, последствия перенесенной нейроинфекции отмечались у 3%, инсульт в перинатальном периоде - у 3%. ДНК-диагностика была проведена 13/163 пациентам, из них у 10/13 (77%) была установлена генетическая природа заболевания. Нейродегенеративные заболевания выявлены у 4 человек: синдром Ретта, туберозный склероз - 2 случая, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа. Синдромальные формы обнаружены у 3-х пациентов: крупная делеция короткого плеча X хромосомы (46, X, del(X)(q26)); синдром Коффина-Лоури; синдрома Моват-Вильсона. Мутации в генах калиевых каналов выявлены у 2-х пациентов (*KCND3*, *KCNQ2*). Гетерозиготная мутация в гене *GRIN2A* у одного пациента. У одного пациента выявлено сочетание прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна с эпилепсией и CSWS.

Сравнительная эффективность различных антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических синдромов с CSWS

Ретроспективный анализ эффективности АЭП-терапии проведен у 163 пациентов с CSWS. Фармакоанамнез пациентов насчитывал от 1 до 9 препаратов. Препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации (клобазам и сультам), а так же перампанел вне возрастных показаний были назначены после подписания информированного согласия и оформления решения врачебного консилиума. Эффективная комбинация (позволяющая снизить частоту приступов на 50% и более) была подобрана у 48% пациентов. Вальпроат входил в эффективную комбинацию у 64 из 107 пациентов, его получавших (60%), этосуксимид у 22/33 (67%), перампанел - у 6/8 (75%), бензодиазепин (клобазам) – у 14/17 (82%). Как при структурной патологии головного мозга, так и без нее

топирамат (n=26), ламотриджин (n=15) и карбамазепин (n=10) не позволяют уменьшить частоту приступов и улучшить состояние у пациентов с эпилепсией и CSWS - рисунок 2.

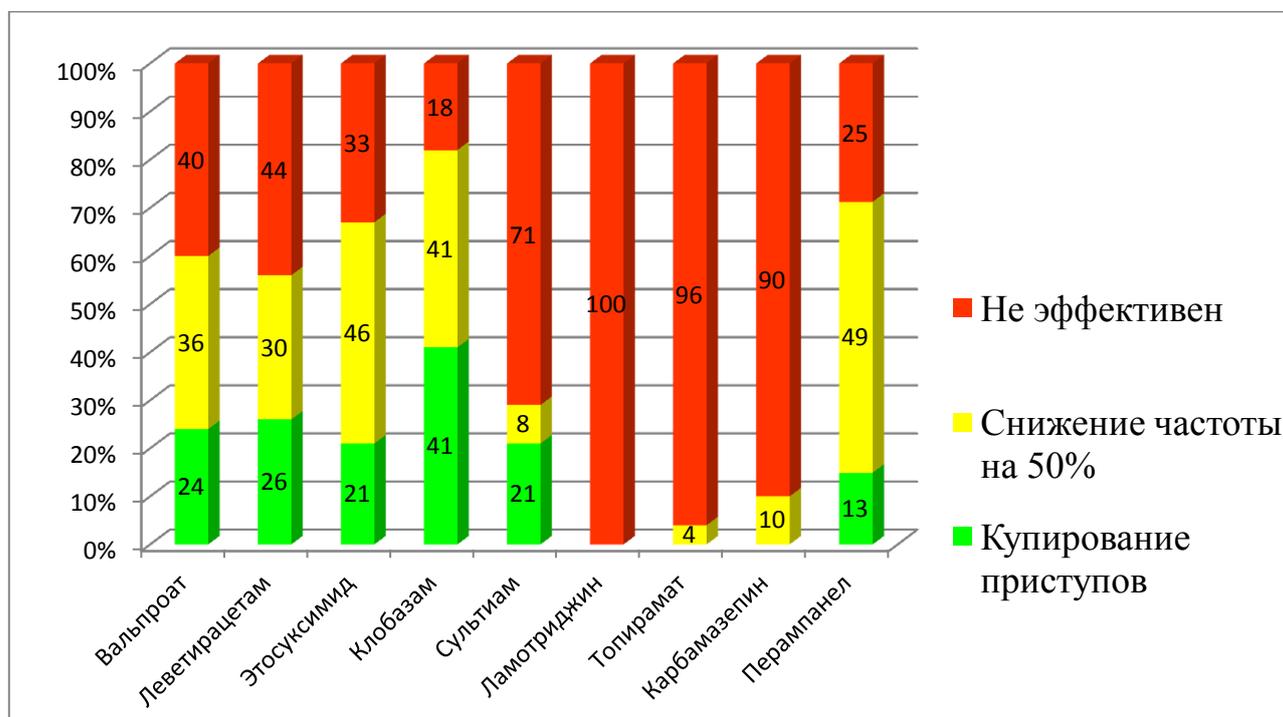


Рисунок 2. Сравнительная эффективность комбинированной терапии с участием различных АЭП (n=163)

Применение вышеперечисленных препаратов позволило достигнуть снижения спайк-волнового индекса на $\geq 30\%$ не более чем у 33% пациентов. Таким образом, антиэпилептическая терапия не позволяет достигнуть основной цели лечения – улучшения картины ЭЭГ и восстановления нейрокогнитивного развития у большинства пациентов.

Сравнительная эффективность различных схем применения метилпреднизолона у пациентов ретроспективной группы

По данным ретроспективного анализа пульс-терапию метилпреднизолоном повторными пятидневными курсами 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев, получили 32 пациента. В данном случае выбор схемы лечения не зависел от тяжести течения заболевания. Сокращение числа приступов достигнуто у 11 из 23 пациентов, имевших приступы (48%), исчезновение у 7/23 (30%). Снижение индекса эпилептиформной активности на 30% и более у 17/32 (53%). Улучшение

когнитивных функций у 12 (44%) из 27 с нарушениями интеллекта, улучшение речи у 7 (44%) из 16 и двигательных функций у 2 (29%) из 7 пациентов.

Однократный пятидневный курс пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим назначением перорального приема на протяжении 6 месяцев получили 40 человек. Сокращение числа приступов достигнуто у 14 из 27 пациентов, имевших приступы (52%), подавление - у 8/27 (30%) пациентов. Снижение индекса эпилептиформной активности на $\geq 30\%$ - у 25/40 (63%). Улучшение когнитивных функций у 14 (54%) из 26, улучшение речи у 11 из 30 (37%) и двигательных функций у 8 (31%) из 26 пациентов.

Суммарно у пациентов ретроспективной группы снижение частоты приступов получено у 25/50 (50%), купирование - у 15/50 (30%). Снижение спайк-волнового индекса эпилептиформной активности на $\geq 30\%$ достигнуто у 42/72 (58%) пациентов. Как в отношении влияния на частоту приступов, так и по подавлению эпилептиформной активности более высокие результаты получены на схеме с применением таблетированного метилпреднизолона, однако, в этой же группе ожидаемо чаще наблюдались побочные эффекты – 17/40(43%) против 3/23(9%), $p=0,002$. На основании полученных данных для пациентов проспективной группы была предложена дифференцированная схема назначения метилпреднизолона в зависимости от стадии заболевания.

Оценка эффективности метилпреднизолона в проспективной группе

В проспективное наблюдение было включено 43 человека. Повторные пятидневные инфузионные курсы метилпреднизолоном 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев получили 20 пациентов со второй стадией заболевания. Через 6 месяцев уменьшение частоты приступов на 50% и более отмечено у 3 из 15 пациентов с приступами (20%), купирование - у 11/15 (73%). Усредненный спайк-волновой индекс эпилептиформной активности через 3 месяца показал снижение с 80% до 59% ($p=0,017$), а через 6 месяцев до 57%. Полное подавление эпилептиформной активности было достигнуто у 4/20 (20%) пациентов. У 8/20 (40%) человек эпилептиформная активность сократилась на 30% и более.

Пациенты с 3 стадией (n=23) получили однократный курс пульс-терапии с дальнейшим пероральным приемом метилпреднизолона до 6 месяцев. Через 6 месяцев отмечалось снижение частоты приступов на 50% у 4/16 (25%) человек, купирование у 9/16 (56%). Усредненная величина спайк-волнового индекса через 3 месяца сократилась с 83 до 41% (p=0,0005), через 6 месяцев до 36%. В целом в 6/23 (26%) случаев достигнута полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия, у 9/23 (39%) детей отмечено уменьшение спайк-волнового индекса сна на $\geq 30\%$.

По результатам применения двух схем через 6 месяцев получено сокращение частоты приступов у 7/31 (23%) пациентов, купирование приступов у 20/31 (65%). Снижение спайк-волнового индекса в двух группах получено у 27/43 (63%). Применение дифференцированного подхода гормонального лечения с учетом стадии заболевания позволило достигнуть двукратного превосходства в частоте купирования приступов - 20/31 (65%) по сравнению с 15/50 (30%) (p=0,003), у пациентов ретроспективной группы.

Тестирование уровня развития до и после лечения проводилось при помощи методики Developmental Profile 3. Оценка представлена в табл. 2.

Таблица 2 – Данные тестирования по шкале DP3 (n = 43)

Раздел шкалы	Пациенты со 2 стадией заболевания			Пациенты с 3 стадией заболевания		
	Средний балл по шкале		Уровень достоверности	Средний балл по шкале		Уровень достоверности
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Двигательные способности	74±22	73±22	p=0,213224	55±14	57±13	p=0,326990
Адаптивные способности	75±24	74±28	p=0,721277	54±10	52±5	p=0,144128
Социально-эмоциональная сфера	76±27	79±27	p=0,398305	60±21	58±17	p=0,224917
Когнитивная сфера	72±25	73±20	p=0,398305	58±15	56±13	p=0,916512
Общение	67±21	77±23	p=0,005847	55±13	57±14	p=0,144128
Суммарный балл	67±24	69±32	p=0,343253	46±16	45±14	p=0,067890

Как у пациентов со 2, так и у пациентов с 3-й стадией заболевания тестирование по шкале DP3 не выявило положительной динамики на фоне терапии метилпреднизолоном. За исключением сферы общения у пациентов со 2 стадией заболевания, где средний балл возрос с 67 ± 21 до 77 ± 23 ($p=0,006$). По-видимому, шкала DP3 отличается малой чувствительностью в отношении состояния больных, с уже имеющимися задержками развития, и не отражает полностью те позитивные сдвиги в психоречевом развитии и поведении, произошедшие в течение 6 месяцев, которые мы наблюдали у пациентов на фоне лечения. По результатам неврологического осмотра и опроса родителей было отмечено улучшение моторных и психоречевых функций, приведенных в табл. 3.

Таблица 3 - Восстановление моторных и психоречевых функций на фоне терапии метилпреднизолоном у пациентов с CSWS

Восстановление ранее утраченных способностей в различных сферах	Число пациентов (%)	
	Пульс-терапия (n=20)	Пульс-терапия + пероральный прием (n=23)
Улучшение поведения	2/5 (40%)	7/12 (58%)
Улучшение памяти и внимания, улучшение обучения	6/14 (43%)	9/16 (56%)
Регресс атаксии	3/5(60%)	5/9 (56%)
Нормализация контроля тазовых функций	2/2 (100%)	3/7 (43%)
Появление навыков самообслуживания (самостоятельное питание, одевание)	1/2 (50%)	5/17 (29%)
Улучшение речи (расширение словарного запаса, появление способности говорить фразами)	2/4 (50%)	6/15 (40%)
Регресс дизартрии	2/5 (40%)	5/12 (42%)
Регресс апраксии	1/1 (100%)	3/5 (60%)
Улучшение походки и моторики	0/0	3/5 (60%)
Восстановление способности самостоятельно ходить	0/0	2/5 (40%)
Прекращение слюнотечения	0/0	3/5 (60%)
Нормализация сна	3/3 (100%)	8/8 (100%)

Расчет процентов пациентов с восстановлением функций проводился из числа пациентов, ранее имевших регресс в той или иной сфере. В целом использование гормональной терапии позволило добиться частичного восстановления моторных и психоречевых функций и повысить качество жизни у 34 из 43 (79%) пациентов.

Переносимость терапии метилпреднизолоном

На фоне применения пульс-терапии метилпреднизолоном побочные эффекты отмечались у 3 из 20 (15%) пациентов. Их частота была ожидаемо выше при втором варианте лечения (пульсовая терапия плюс пероральный прием препарата) они наблюдались у 8 из 23 (34%) пациентов - таблица 4.

Таблица 4 - Характер и частота побочных эффектов применения метилпреднизолона в лечении эпилепсий с CSWS в проспективной группе пациентов (n=43)

Побочный эффект	Число пациентов (%)	
	Пульс-терапия (n=20)	Пульс-терапия + пероральный прием (n=23)
Повышение массы тела	0	6 (26%)
Гирсутизм	0	8 (34%)
Психотропный эффект (возбуждение, раздражительность)	0	2 (9%)
Одышка	1 (5%)	0
Инфекции	1 (5%)	0
Стероидная язва	0	0
Гипергликемия	0	0
Остеопороз (по данным денситометрии)	0	0
Экхимозы на коже	1 (5%)	0

Все побочные эффекты имели легкую или среднюю степень тяжести и носили транзиторный характер. Таким образом, применение метилпреднизолона в двух дифференцированных режимах является безопасным методом лечения эпилептических синдромов с CSWS.

Отдаленные результаты терапии метилпреднизолоном

Через год от начала лечения по катамнезу были обследованы 37 человек проспективной группы со 2 и 3 стадией заболевания. Уровень клинической ремиссии составил 32/37 (87%) случаев. Снижение спайк-волнового индекса на 30% или нормализация ЭЭГ достигнуто у 27/37 (73%) пациентов. Прекращение регресса и в том числе улучшение когнитивных функций отмечалось у 35/37(95%) пациентов. Возобновление приступов в течение полугода после прекращения гормональной терапии зафиксировано у 5/37 человек (14%), 4 из них рецидивировали после завершения пульс-терапии и только один после завершения комбинированной терапии с применением перорального метилпреднизолона.

Сравнение клинико-экономической эффективности дифференцированной гормональной терапии метилпреднизолоном и антиэпилептической терапии при эпилептических синдромах с CSWS

Для оценки результативности дифференцированной гормональной терапии по сравнению с АЭП-терапией были предложены следующие критерии:

- терапия полностью эффективна - купирование приступов и/или полная нормализация ЭЭГ (при отсутствии приступов);
- частичная эффективность - снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более и/или снижение спайк-волнового индекса;
- отсутствие эффекта - сохранение прежней частоты приступов и уровня спайк-волнового индекса.

При использовании гормональной терапии уровень эффективности статистически достоверно возрос по сравнению АЭП с 18% до 46% ($p > 0,001$). При

этом частота резистентных случаев снизилась в 4 раза - с 48% (на АЭП-терапии) до 12% на гормональном лечении ($p > 0,001$). Помимо повышения клинической эффективности, использование метилпреднизолона при эпилепсии с CSWS статистически достоверно снижает количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи. В ретроспективной группе пациентов, получавших антиэпилептические препараты, средний койко-день составил 17 ± 5 , в то время как в группе пациентов на дифференцированной гормональной терапии 6 ± 1 ($p = 0,034$) - таблица 5.

Таблица 5 - Сравнение клинико-экономической эффективности дифференцированной гормональной терапии и АЭП - терапии

Показатель	Число пациентов (%)		Уровень значимости (p)
	Дифференцированная гормональная терапия (n=43)	АЭП терапия (n=50)	
Снижение частоты приступов на 50% и купирование приступов	27/31 (87%)	19/43 (44%)	$p < 0,001$
- в том числе купирование приступов	20/31 (65%)	9/43 (21%)	$p < 0,001$
Снижение спайк-волнового индекса	27/43 (63%)	16/50 (32%)	$p < 0,001$
- в том числе полная нормализация ЭЭГ	10/43 (23%)	4/50 (8%)	$p = 0,041$
Результативность метода			
Терапия полностью эффективна	20/43 (46%)	9/50 (18%)	$p < 0,001$
Частичная эффективность	18/43 (42%)	17/50 (34%)	$p = 0,436$
Отсутствие эффекта	5/43 (12%)	24 /50 (48%)	$p < 0,001$
Общее число побочных реакций	22/43 (51%)	18/50 (36%)	$p = 0,141$
Количество пациентов, у которых отмечались побочные реакции от терапии	11/43 (26%)	17/50 (34%)	$p = 0,378$
Число койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи	6 ± 1	17 ± 5	$p = 0,034$

Повышение результативности лечения при использовании метилпреднизолона позволяет улучшить фармакоэкономические показатели терапии синдромов с CSWS. Суммарные затраты на 50 пациентов, получавших АЭП-терапию, с учетом анализа эффективности лечения составили 7498678 руб., на одного человека - 149974 руб./год. Финансовые затраты на обследование и лечение пациентов с использованием дифференцированной гормональной терапии на 1 пациента на 1 год составили 95425 руб., что на 36% меньше.

Таким образом, метод лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием дифференцированной гормональной терапии является более результативным, эффективным, экономическим более выгодным и достаточно безопасным по сравнению с используемой в настоящий момент антиэпилептической терапией.

ВЫВОДЫ

1. Применение антиэпилептической терапии снижает частоту приступов у 48%, а спайк-волновой индекс у 33% пациентов с эпилепсией и CSWS.

2. Приоритетной комбинацией для начальных стадий заболевания является сочетание вальпроатов с этосуксимидом, которое эффективно у 67% пациентов. Введение в терапию бензодиазепинов помогает повысить этот показатель до 82%. При отсутствии эффекта от проводимой противосудорожной терапии ребенку показана гормональная терапия метилпреднизолоном.

3. В резистентных случаях для пациентов без психоречевого и моторного регресса рекомендована повторная пульсовая гормональная терапия метилпреднизолоном в дозах 25-30 мг/кг/сут. № 5 - 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Если регресс очевиден, то целесообразно сочетать пульсовую терапию (однократный инфузионный курс метилпреднизолона в дозах 25-30 мг/кг/сут. № 5) с последующим длительным пероральным приемом, начиная с дозы 1,5 мг/кг/сут. (не менее 6 месяцев).

4. Применение разработанной дифференцированной тактики назначения метилпреднизолона повысило эффективность лечения эпилептических приступов до 87%, позволило достигнуть снижения спайк-волнового индекса у 63% пациентов, при отсутствии побочных эффектов у 74% пролеченных.

5. Дифференцированная гормональная терапия метилпреднизолоном позволила добиться частичного восстановления моторных и психоречевых функций у 79% пациентов с эпилепсией и CSWS.

6. Предложенная тактика гормональной терапии показала низкий процент рецидивирования через год от начала лечения – в 14% случаев.

7. После завершения гормональной терапии пациент должен не менее года находиться под наблюдением с проведением ЭЭГ сна. Пациент, с выявленной продолженной спайк-волновой активностью во сне должен проходить тестирование психоречевого и моторного развития не реже, чем 1 раз в 6 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обнаружении патологической активности на рутинной ЭЭГ у детей с жалобами на задержку или регресс психоречевого и моторного развития в обязательном порядке должно проводиться видео-ЭЭГ мониторинг сна с подсчетом индекса спайк-волновой активности.

2. Проведение видео-ЭЭГ мониторинг сна с подсчетом спайк-волнового индекса необходимо всем пациентам с эпилепсией при возникновении необъяснимого нейрокогнитивного регресса или задержки развития, даже при достижении клинической ремиссии на фоне АЭП-терапии, для исключения развития продолженной спайк-волновой активности. Группой риска являются пациенты с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, пороками развития головного мозга (особенно полимикрогирией), шунтированной гидроцефалией.

3. При обнаружении продолженной спайк-волновой активности во сне для уточнения этиологии необходимо проведение МРТ головного мозга. Пациентам с неуточненными причинами заболевания показано проведение секвенирования

генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсий. При подозрении на синдромальные формы заболевания рекомендовано проведение кариотипирования, при отрицательном результате - хромосомного микроматричного анализа.

4. Обнаружение продолженной спайк-волновой активности во сне является показанием для обязательного тестирования уровня моторного и психоречевого развития пациента. Кроме того, показано наблюдение нейропсихолога с динамической оценкой когнитивных и речевых функций с частотой не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

5. При наличии вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ у пациента с эпилепсией следует избегать назначения противосудорожных препаратов, которые могут ее усиливать – карбамазепина и окскарбазепина. Пациентам, не имеющим когнитивного или моторного регресса с феноменом CSWS на ЭЭГ назначается антиэпилептическая терапия препаратами вальпроевой кислоты, при недостаточной эффективности - в комбинации с этосуксимидом или с бензодиазепином. При неэффективности антиэпилептической терапии применяется гормональное лечение.

6. Гормональная терапия строго рекомендована пациентам с эпилептическими синдромами с CSWS, у которых нет противопоказаний к ее применению. Показаниями к применению метилпреднизолона являются:

- неэффективность или недостаточная эффективность АЭП;
- частые эпилептические приступы и/или статусное течение приступов;
- нейрокогнитивный регресс, а именно появление двигательных, поведенческих или речевых нарушений (даже при отсутствии эпилептических приступов);
- эффективность ранее проведенной гормональной терапии при рецидиве заболевания.

7. Рекомендуемой схемой гормональной терапии является в/в капельное введение метилпреднизолона в дозах 25-30 мг/кг/сут. N5. Далее, для пациентов без регресса развития, проводятся повторные курсы 1 раз в месяц на протяжении 6

месяцев, а пациентам с регрессом развития назначается пероральный прием метилпреднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут. с постепенным уменьшением дозы. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 6 месяцев.

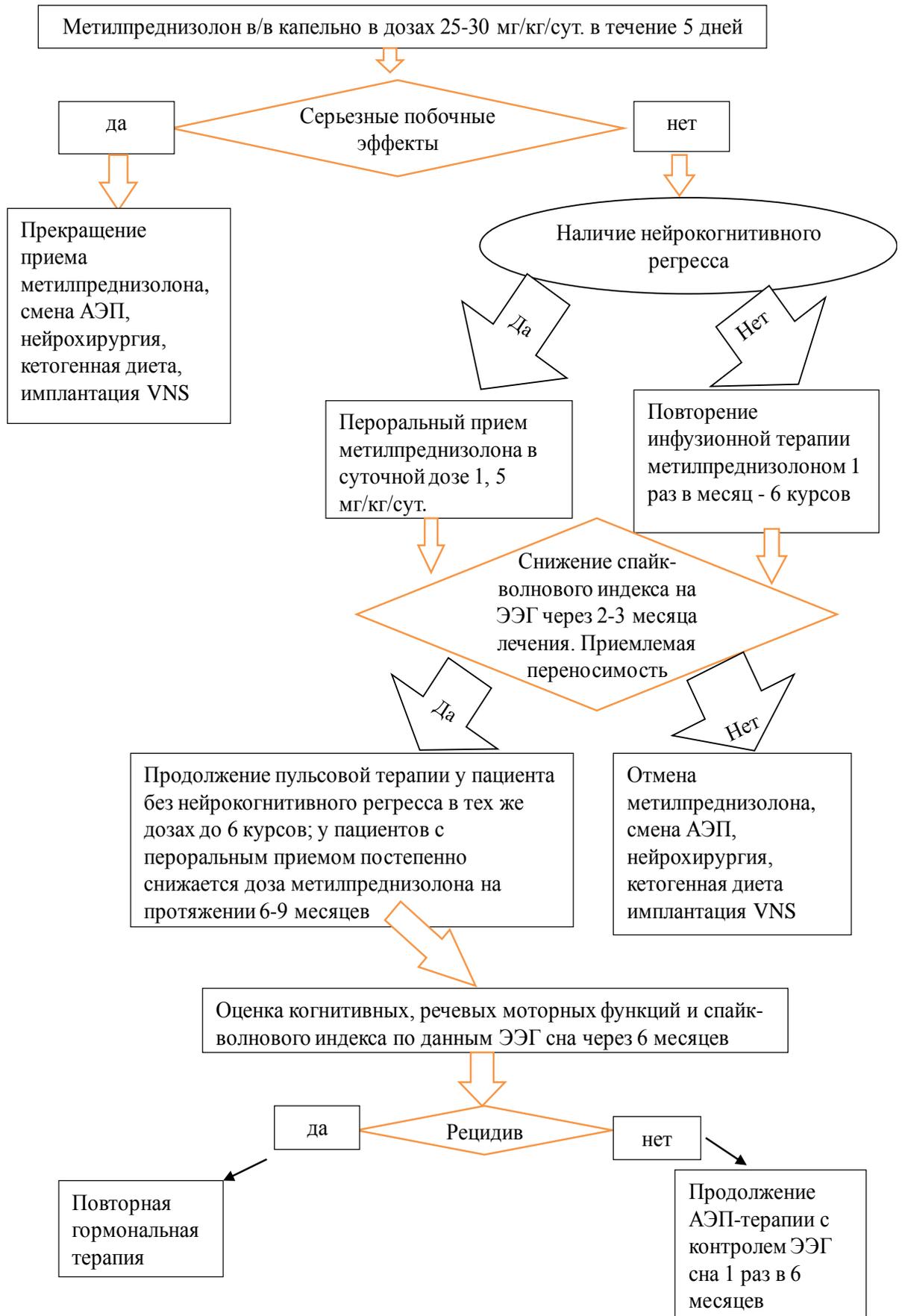
8. Для оценки эффективности гормональной терапии ЭЭГ сна с подсчетом спайк-волнового индекса можно проводить через 2-3 месяца от начала лечения. Для последующего наблюдения за CSWS видео-ЭЭГ мониторинг сна проводится 1 раз в 6 месяцев, при возрастном обратном развитии синдромов (4 стадия CSWS) – 1 раз в 12 месяцев.

9. Через 3 месяца применения инфузионных курсов в случае отсутствия снижения спайк-волнового индекса рекомендуется переход на пероральный прием метилпреднизолона, начиная с дозы 1,5-2 мг/кг/сут. с постепенным снижением.

10. Учитывая возможные риски рецидивирования заболевания после отмены гормональной терапии пациент в течении не менее года должен находиться под наблюдением с проведением ЭЭГ сна (допустимо дневного) и нейропсихологического тестирования 1 раз в 6 месяцев.

11. При достижении положительной динамики в лечении синдромов с CSWS большинство пациентов должны заниматься с логопедом - дефектологом.

12. Рекомендуемый алгоритм ведения пациента с эпилептическими синдромами с CSWS, получающего гормональную терапию представлен на рисунке 3.



Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шидловская, О.А. Способ лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне // Шидловская О.А, Белоусова Е.Д.// Патент РФ № 2580654 от 16.03.2016.
2. Шидловская, О.А. Когнитивные нарушения при синдромах с продолженной спайк-волновой активностью во сне / О.А. Шидловская, Е.Д. Белоусова // Сборник статей I Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы когнитивной неврологии, психиатрии и психотерапии». - 2015. - С.136.
3. Шидловская, О.А. Эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне / О.А. Шидловская, Е.Д. Белоусова // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**. - 2016 . -Т 8. -№4. - С. 58-66.
4. Шидловская, О.А. Гормональная терапия эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне / О.А. Шидловская, Е.Д. Белоусова // **Фарматека**. – 2016. – № s4-16 – С. 19–23.
5. Шидловская, О.А. Преимущества нового метода дифференцированной гормональной терапии синдромов с CSWS/ESES / О.А. Шидловская // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – С. 301–306.
6. Shidlovskaiа, O. Hormonal Treatment of Syndromes with Continuous Spikes and Waves During Sleep with Methylprednisolone / O. Shidlovskaiа, E. Belousova // *Epilepsia*. – 2018. – p.111.